

Aspects neurologiques associés au Syndrome de Down.

S. Vaessen^{1,2}, A. Daron¹, JM. Dubru¹, I. Ebetiuc¹, P. Leroy¹, JP. Misson¹

¹ Service Universitaire de Neurologie Pédiatrique, CHR Citadelle et CHU de Liège, Université de Liège.

² Service d'aide précoce, APEM T21, Verviers.

Keywords :

Trisomy 21, epilepsy, behavior, sleep

Abstract:

Down syndrome is one of best characterized genetic syndromes. Its phenotype includes specific morphological features, mental retardation and several organic impairments such as cardiac malformations, cutaneous disorders and immunologic abnormalities. Beside these disturbances neurological disorders have been less considered or thought to be the expression of the mental retardation. However it is precisely important to pay attention to the high incidence of epilepsy such as West syndrome in infants and "Late-Onset of myoclonic epilepsy in Down Syndrome" in the adult. They require specific treatment. ADHD as well as autistic behavior may be difficult to diagnose, especially in children with severe mental retardation. They need specific attention and rigorous follow-up of their treatment.

Introduction :

Le syndrome de Down est le syndrome génétique le plus commun et le plus connu associé à un déficit intellectuel. Sa fréquence est estimée à 1 pour 600 à 1000 naissances. Son origine génétique repose sur une aberration chromosomique secondaire à un trouble de la répartition chromosomique lors de la division cellulaire. Dans 95 % des cas on retrouvera une trisomie complète, une translocation dans 3-4 % et une mosaïque dans 1-2%. Un risque de récurrence de 1 % est le plus souvent admis mais celui-ci peut être plus élevé en cas de translocation ou de mosaïque. L'évocation de ce diagnostic sur le plan phénotypique imposera outre sa vérification génétique la réalisation de bilans et selon les cas un suivi à différents niveaux : mental, cardiaque, endocrinien, sensoriel, immunologique et hématologique.

Différents problèmes d'ordre neurologique méritent aussi une attention particulière. Il s'agit notamment des manifestations épileptiques et de troubles neuro-moteurs et comportementaux.

1) Epilepsies et convulsions

Les manifestations convulsives ne font pas partie de la description initiale du syndrome. Le plus souvent considérées comme peu surprenantes et donc non recensées, leur fréquence a été longtemps estimée comme équivalente à celle de la population générale. Certaines études récentes (1) au Japon vont toujours dans ce sens avec des chiffres de 1.5 %. La plupart des auteurs (2,3) évoquent toutefois une prévalence allant de 13 à 17 % soit 10 à 11 fois plus que dans la population générale. Plus important toutefois à considérer est la distribution par rapport à l'âge ne fut ce que le fait que certains syndromes épileptiques sont liés à une tranche d'âge bien précise. Schématiquement 3 périodes doivent être prises en considération : enfance < à 1 an, jeune adulte et adulte âgé. Néanmoins dans les tranches d'âge concernées, on peut aussi constater une prévalence accrue pour les différents syndromes propres à celles-ci par rapport à la population générale (2).

Différents mécanismes étiopathogéniques ont été proposés pour expliquer la survenue accrue de manifestations épileptiques chez les patients atteints de syndrome de Down. D'un point de vue macroscopique il a été montré chez ces patients une réduction de volume cérébral notamment au niveau hippocampique ainsi que cérébelleux (4-6). Des anomalies de l'architecture corticale aboutissant à une hyperexcitabilité cérébrale ont été également mises en évidence. Celles-ci touchent principalement les couches II et IV où il a été montré une réduction de la densité neuronale notamment en petites cellules granulaires dont une

caractéristique est d'exercer une action inhibitrice via le système GABAergique. Cette réduction de densité cellulaire est ainsi responsable d'une hyperexcitabilité corticale (7). D'autres études en microscopie ont également montré des modifications au niveau de la densité et de l'arborisation dendritique conduisant à une sorte de dysgénésie corticale (8,9). Le résultat de ces modifications est tel qu'il existe une réelle distorsion de la transmission synaptique au niveau cortical (10). Différents modèles animaux principalement de souris trisomiques 16 ayant en commun avec les patients trisomiques 21 le gène HSA21 devraient permettre une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à la base de ces anomalies histologiques et fonctionnelles et réaliser des corrélations entre génotype et phénotype (11).

Spasmes infantiles

Les spasmes infantiles ou spasmes en flexion constituent avec la régression sur le plan psychomoteur l'élément clinique essentiel au diagnostic du Syndrome de West. Sa confirmation reposera sur la démonstration à l'EEG d'une hypsarythmie. Les enfants trisomiques représentent environ 1% des patients atteints de cette forme d'épilepsie (12). Selon les séries, 2- 5 % des patients trisomiques sont susceptibles de développer ce syndrome. Il est important d'y être particulièrement attentif car pour une bonne part le pronostic sera dépendant de la précocité du diagnostic (13). Malheureusement celui-ci sera souvent tardif chez l'enfant trisomique. Le retard de développement et l'hypotonie qu'il présente en rendent plus difficile la suspicion d'autant plus que les spasmes en eux-mêmes ont souvent un caractère moins explosif que dans la population générale (13,14).

La prise en charge sera la plus précoce possible. A priori un tel diagnostic sera considéré comme relevant d'une forme symptomatique du syndrome de West plutôt que d'une forme idiopathique, ce qui pourrait pousser à ne pas réaliser de bilan complémentaire. Il reste cependant conseillé de réaliser une mise au point complète sur le plan neuroradiologique afin d'exclure toute cause surajoutée tel un accident ischémique par exemple, qui eut pu en accroître le risque de survenue. L'autre bénéfice réside dans l'intérêt de pouvoir disposer d'un examen de référence en cas de complication (15).

Au niveau thérapeutique il sera fait référence aux recommandations habituelles pour ce type d'épilepsie. Le Vigabatrin, par ailleurs particulièrement intéressant dans les cas associés à une maladie de Bourneville, sera souvent utilisé en première intention. Il pourra être associé au Valproate. Les cures de traitement par stéroïdes ou ACTH aux doses classiques restent efficaces. Il faudra cependant, comme c'est

la règle, veiller à monitorer de façon rigoureuse les risques d'effets secondaires notamment au niveau tensionnel, infectieux et pondéral. Le topiramate semble également constituer une alternative valable. Le pronostic est le plus souvent favorable au niveau des spasmes. Reste néanmoins élevé le risque d'épilepsie persistante.

Convulsions fébriles

Les convulsions fébriles présentent chez les enfants trisomiques les mêmes caractéristiques que celles survenant dans la population générale mais pourraient selon certains auteurs être moins fréquentes. Elles suivront le plus souvent les infections des voies respiratoires supérieures particulièrement fréquentes chez les enfants trisomiques. Leur symptomatologie reste identique, il conviendra également d'en distinguer également les formes simples ou complexes. Leur traitement en aigu repose sur l'utilisation des benzodiazépines ; diazépam (0.5 mg/kg en IR) ou lorazépam (0.1 mg/kg en sublingual). L'instauration d'un traitement de fond se fera sur la base des mêmes critères de gravité que ceux habituellement décrits dans ce type de convulsions.

Epilepsie réflexe

L'épilepsie réflexe ou plus précisément les crises convulsives réflexes sont fréquemment décrites chez les enfants trisomiques. Le plus souvent stéréotypées, elles pourront survenir à la suite de différentes stimulations généralement soudaines ou inattendues. Ces stimuli seront habituellement sensoriels, visuels ou auditifs. Ils entraîneront le plus souvent des réactions stéréotypées. De telles crises peuvent survenir à tout âge (16). Leur traitement sera conditionné par leur fréquence et leur intensité. Il est important de noter également que de telles crises peuvent précéder l'installation d'un syndrome de Lennox Gastaut.

Epilepsie Myoclonique tardive

Le « Late Onset Myoclonic Epilepsy in Down Syndrome (LOMEDS) » est un syndrome épileptique propre au patient trisomique 21. Ce syndrome constitue l'élément essentiel responsable du pic d'incidence élevé d'épilepsie chez l'adulte trisomique. Certaines séries font état d'une prévalence de 46% au-delà de l'âge de 50 ans (17). Même si dans certains cas le début de cette pathologie peut se situer durant la 3^e décennie, on assiste le plus souvent à son apparition après l'âge de 40 ans (18). Sur le plan sémiologique ce syndrome comporte essentiellement des secousses myocloniques brèves focales ou diffuses, facilement reconnaissables aux membres supérieurs mais pouvant aussi toucher le tronc et les membres inférieurs.

Même s'il peut en être contemporain, ce syndrome se développera le plus souvent à la suite d'une phase de détérioration mentale de type Alzheimer. Le bilan EEG permettra de mettre en évidence la présence de décharges rapides et généralisées de pointe ou pointe-onde. Sur le plan neuroradiologique il sera le plus souvent mise en évidence une atrophie cérébrale notamment au niveau des régions hippocampiques. A certains égards cette symptomatologie épileptique pourrait être considérée comme partie intégrante du syndrome « Alzheimer » propre à la population trisomique (19).

Cette forme de crises s'inscrivant dans un cadre d'encéphalopathie dégénérative, le pronostic reste mitigé. On peut toutefois assister à une diminution des secousses myocloniques. Différentes médications ont été proposées, classiquement le valproate et le carbamazépine. Le lévotiracetam semble avoir un effet bénéfique à la fois au niveau épileptique et au niveau cognitif (20). La phénytoïne semble devoir être proscrite (21).

2) Instabilité vertébrale

L'instabilité vertébrale et plus particulièrement l'instabilité Atlantoaxiale (C1-C2) associée au syndrome de Down est connue depuis de nombreuses années. Le plus souvent, entre 19 et 31 % des cas selon les séries déjà anciennes de Pueschel en 1981 (22), elle sera asymptomatique contre 1-2 % de cas réellement à risque de dislocation. Le risque évident associé à cette instabilité est celui d'une compression médullaire liée au rétrécissement du canal rachidien en regard de C1-C2. Une telle anomalie devra être suspectée chez tout patient développant une anomalie de position de la tête avec torticolis, une démarche anormale avec ou sans signes pyramidaux. Le diagnostic sera posé au moyen d'une radiographie de profil de la jonction cervico-crânienne ; l'intervalle atlanto-dental toléré ne pouvant dépasser 5 mm. Cet examen reste recommandé une fois en âge préscolaire. Le CT scan et

l'IRM permettront en outre de mieux estimer la taille du canal rachidien et le volume du ruban médullaire. Des mesures préventives en matière de pratique sportive devront être appliquées. Un traitement chirurgical de fixation-fusion vertébrale pourra être indiqué dans les cas avérés.

3) Trouble du sommeil et apnées obstructives.

Selon les séries l'incidence des troubles du sommeil, même si elle peut varier fortement est loin d'être négligeable. Un enquête récente menée auprès des parents allant jusqu'à rapporter 85 % de troubles divers; ronflements, parasomnies, troubles respiratoires, anxiété (23). Parmi ceux-ci les apnées obstructives occupent une place non négligeable avec une incidence d'environ 60 % dans 2 séries récentes (24,25).

Différents mécanismes permettent d'en expliquer la survenue. Ils ont trait à l'hypotonie de base qui caractérise les patients trisomiques et qui peut être responsable d'un glissement du maxillaire inférieur par ailleurs déjà de petite taille. Il faut aussi prendre en considération l'encombrement rétro pharyngé auquel participent une hypertrophie de la langue et parfois des amygdales palatines.

Il est important de rappeler que dans un nombre élevé de cas la symptomatologie pourra être assez frustrante au plan respiratoire et ne pas nécessairement comporter de ronflement (24). Il conviendra d'être particulièrement attentif en cas de sommeil agité ou de fatigue inexpliquée durant la journée. La mise au point sera multidisciplinaire et comprendra un examen ORL mais aussi un examen de la sphère buccodentaire. L'étude polysomnographique sera également recommandée dans la plupart des cas. Il sera le plus souvent indiqué de réaliser une adénoïdectomie. Le recours à la ventilation non invasive pourra également être proposé.

4) Troubles du comportement et ADHD

Longtemps a prévalu la notion que les troubles de comportement que présentaient les personnes trisomiques étaient exclusivement liés à l'handicap mental propre à ce syndrome. Certes leur caractérisation est plus problématique que dans la population générale mais il faut néanmoins le considérer comme des co-morbidités qui, si elles ne sont pas prises en compte, sont susceptibles d'aggraver le tableau lié à l'handicap mental en lui-même.

En fonction des échelles et méthodes d'évaluation utilisées il est actuellement admis une prévalence de 5 à 10 % de troubles relevant du spectre de l'autisme (26). Ceux-ci sont souvent accompagnés d'une certaine agressivité, d'automutilation et de stéréotypies. Certes une adaptation des règles éducatives sera de mise mais souvent insuffisante. Un traitement médicamenteux tel la Risperidone pourra être introduit. Des études récentes recommandent toutefois une prudence dans le choix des doses ainsi qu'un suivi sur le plan clinique et métabolique (27). Comme pour les autres neuroleptiques parfois utilisés dans ce type de situation la prise de poids peut être parfois difficilement contrôlable.

Le diagnostic de trouble de l'attention est tout aussi difficile que celui d'autisme chez des enfants atteints d'un handicap mental. Certaines études faisant appel aux échelles classiques du DSM IV et de l'ICD 10 mentionnent une prévalence autour de 15 % de la population d'enfants avec handicap mental. Les études portant sur la population trisomique sont peu nombreuses. Parmi les plus anciennes l'étude de Gath en 1986 estime la prévalence à 9 % (28). Les études plus récentes de Määttä et d'Ekstein mentionnent des chiffres de 30 et 44 % (29,30). Cette variabilité pourrait en partie s'expliquer par une évolution de l'accessibilité aux patients pour de telles recherches ou à une meilleure connaissance de cette problématique, sans oublier les évolutions dans les processus éducatifs. Il n'en reste pas moins que cette problématique est importante et mérite que l'on s'y consacre. La plus grande prudence sera de mise au niveau thérapeutique. En particulier il faudra tenir compte du caractère parfois borderline de certains patients. Il a été en effet montré que la Ritaline peut exacerber le caractère anxieux chez certains patients et mettre à jour certains traits psychotiques. Sera également de mise la réalisation d'un bilan électrophysiologique au niveau cardiaque.

5) Hypotonie musculaire

L'hypotonie et le manque de contrôle postural est une caractéristique présentes dès la période néonatale. Elle s'exprimera surtout durant les premiers mois de la vie

et aura des répercussions directes sur le développement psychomoteur de l'enfant. Elle touche essentiellement les muscles de la ceinture scapulaire, les muscles dorsaux et abdominaux, les muscles des extrémités et du périnée(31). Cela entraîne des difficultés de posture, de maintien, avec déformation ostéo-articulaire comme par exemple une scoliose (32). L'atteinte du périnée est responsable de troubles sphinctériens gênants.

La pathogénie de cette hypotonie reste mal comprise. Plusieurs hypothèses sont à ce jour avancées. La laxité ligamentaire est plus importante et donc la résistance du muscle lors de l'élongation est diminuée (33). Les membres sont plus courts en cas de trisomie 21, cela entraîne moins de résistance d'inertie. Une différence de longueur d'un membre de 20% en moins, entraîne une diminution de résistance de 50%. D'autre part la capacité pour relâcher le muscle et le tonus est plus importante en cas de trisomie 21. Une personne normale nécessite un peu de temps pour se relâcher au niveau musculaire, c'est ce qu'on observe au cours des massages par exemple. En cas de trisomie 21, la vitesse de relâchement est plus grande(33). D'autre part, la réaction musculaire lors d'une stimulation est moins rapide en cas de syndrome de Down étant donné que le niveau de relâchement musculaire est plus bas au départ. Il faut donc plus de temps à la personne trisomique 21 pour réagir lors d'une stimulation qu'elle soit passive ou active. Lors d'un mouvement ou lorsqu'on anticipe une posture, le sujet sain montre une réaction réciproque des muscles agonistes et antagonistes, alors que le sujet atteint de trisomie 21 montre une co-activation des muscles agonistes et antagonistes. Or l'activation réciproque des paires de muscles agonistes et antagonistes augmentent la résistance. On peut donc imaginer que la co-activation présente dans la trisomie 21 entraîne moins de résistance et contribue dès lors à l'hypotonie.

Même si elle est spontanément résolutive, l'hypotonie qui caractérise la trisomie 21 mérite une prise en charge précoce. Celle-ci portera essentiellement sur le contrôle postural au niveau axial. Au niveau périphérique Il faudra être particulièrement attentif à toute hyperlaxité par le biais de manœuvre de renforcement musculaire ou de contention

6) Troubles neurosensoriels

Des troubles au niveau sensoriel, visuel et auditif font également partie intégrante du syndrome de Down.

Plus de la moitié des personnes atteintes de trisomie 21 ont des troubles visuels aux deux yeux. C'est pourquoi il est recommandé de dépister ces troubles visuels dès que possible et d'avoir un suivi ophtalmologique régulier à 1 mois, 6 mois, 1 an puis 1x/an. Les troubles de la réfraction sont les plus fréquemment rencontrés. Ils sont liés à un défaut du processus d'emmétropisation, c'est-à-dire le processus qui vise à créer une harmonie entre la longueur oculaire, le rayon de courbure et la puissance du cristallin. En effet, ces trois paramètres sont variables d'un sujet à l'autre. Chez le sujet avec syndrome de Down, ce processus est moins performant que chez la personne saine. Les troubles de la réfraction sont donc plus importants. L'axe oculaire est par ailleurs plus petit et contribue également aux erreurs de réfraction (35). D'autres troubles peuvent être également mis en évidence tels que nystagmus, une obstruction congénitale du canal lacrymal accompagnant une blépharoconjonctivite ou encore un strabisme(34).

Au niveau auditif, une surdité de perception devra être suspectée en cas de retard majeur de langage ou de manque de communication (31). Les perceptions des sons sont mal traduites au niveau central. Cela contribue entre autre aux difficultés de langage rencontrées dans la trisomie 21. Leur fréquence est loin d'être négligeable : 30 % est le chiffre le plus souvent cité (37). Il est donc important de dépister et prendre en charge dès que possible ce trouble auditif. En effet chez les enfants ayant été dépistés et pris en charge avant l'âge d'un an, un tiers s'améliore, un tiers reste stable et un tiers s'aggrave. Il est recommandé que les enfants soient suivis en ORL à 1 mois, 6 mois, 1 an, 18 mois, 2 ans puis 1x/an jusqu'à 6 ans, puis en fonction des cas, le suivi sera plus ou moins rapproché.

En conclusion, bien au-delà du handicap mental et de son phénotype particulier qui le caractérisent par rapport aux autres syndromes génétiques ou polymalformatifs, le syndrome de Down comporte un certain nombre de comorbidités. Sont bien connues celles qui ont trait à son développement et aux atteintes neurosensorielles. Ne faisant pas partie des descriptions de base du syndrome, les complications neurologiques n'en sont pas moins non négligeables.

Les manifestations épileptiques en particulier méritent d'être recherchées et dépistées d'autant qu'elles peuvent justifier d'un traitement. Les troubles du comportement sont redevables également d'une attention particulière. L'excuse du handicap mental n'est pas tenable. Bien au contraire ils méritent d'être diagnostiqués et catégorisés. C'est sur cette base qu'ils pourront être pris en charge, certes par le biais de l'éducation d'abord, mais ils pourront aussi justifier d'un traitement médicamenteux ciblé et rigoureusement contrôlé. On peut également espérer grâce aux développements de la biologie moléculaire et l'étude de modèles animaux pouvoir mieux définir les relations entre les différents éléments du phénotype et les remaniements qu'entraîne au niveau du génotype la présence d'un matériel génétique surnuméraire (1).

REFERENCES

- 1) Thiel RJ, Fowkes SW., Down syndrome and epilepsy : a nutritional connection ? *Med Hypotheses*, 2004, 62, 35-44.
- 2) Johanssen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J, Epilepsy in Down syndrome-prevalence in three age group. *Seizure*, 1996, 5, 121-125.
- 3) Smiegelska-Kuzia J, Sobaniek W, KulaK W, Bockowski L, Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down Syndrome. *J Child Neurol.*, 2009, 24, 416-420.
- 4) Weis S, Weber G, Neuhold A, Rett A, Down syndrome: MRI quantification of brain structures and comparison with normal control subjects, *Am. J. Neuroradiol.*, 1991,12, 120-1211.
- 5) Pearson GD, Breiter SN, Aylward EH, Warren AC, Grycorzewicz M, Frangou S, Barta PE, Pulsifer MB, MRI changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1998, 40, 326-334.
- 6) Menendez M, Down Syndrome, Alzheimer's disease and seizures, *Brain Dev.*, 2005, 27, 246-256.
- 7) Guidi S, Bonasoni P, Cecarelli C, Santini D, Guarnieri F, Ciani E, Bartesaghi R, Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol.*, 2008, 18, 180-197.
- 8) Kemper TL. Neuropathology of Down syndrome. In Nadel L, Edt, the psychopathology of Down syndrome. Cambridge, Mass: MIT Press, 1988, 269-289.
- 9) Wiesniewski KE, Laure-Kamionowska M, Wisniewski HM, Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with Down's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1984,311, 1187-1188.
- 10) Stafstrom CE, Konkol RJ, Infantile spasms in children with Down Syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1994, 36, 576-585.
- 11) Salehi A, Faizi M, Belichenko PV, Mobley W., Using mouse models to explore Genotype-Phenotype relationship in Down Syndrome. *Mental Ret. Devel. Disab.*, 2007, 13, 207-214.
- 12) Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S, West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics*, 1980, 65, 81-88.
- 13) Eiserman MM, De La Raillere A, Dellatolas G, Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res*, 2003, 55, 21-27.
- 14) Pueschel SM, Louis S, McKnight P, Seizures Disorders in Down Syndrome. *Arch. Neurol*, 1991, 48, 318-320.
- 15) Silva ML, Cieurtu C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O, Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia*, 2001, 42, 1580-1583.
- 16) Guerrini R, Genton P, Bureau M, Dravet C, Roger J, Reflex seizures are frequent in patients with Down Syndrome and epilepsy. *Epilepsia*, 1990, 31, 406-407.
- 17) McVickers RW, Shanks OEP, McClelland RJ, Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome. *B J Psychiatry*, 1994, 164, 528-532.
- 18) Genton P, Paglia G, Epilepsie myoclonique senile ? Myoclonies d'apparition tardive dans le syndrome de Down. *Epilepsies*, 1994,1, 5-11.
- 19) Lai F, Williams RS, A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989, 46, 849-853.
- 20) Sangani M, Shadid A, Amina S, Koubeissi M, Improvement of myoclonic epilepsy in Down Syndrome treated with levitiracetam. *Epileptic disorder*, 2010, 12, 151-154.

- 21) Tsiouris JA, Patti PJ, Tipu O, Raguthu S, Adverse effects of phenytoin given for late-onset seizures in adults with Down Syndrome. *Neurology*, 2002, 59, 779-780.
- 22) Pueschel SM, Atlantoaxial instability and Down syndrome. *Pediatrics*, 81, 879-880.
- 23) Breslin JH, Edgin JO, Bootzin RR, Goodwin JL, Nadel L, Parental report of sleep problems in Down Syndrome, *J Intellect Disabil res*, 2011, 55, 1086-1091.
- 24) Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, Leung SY, Obstructive sleep apnoea in children with Down Syndrome. *Singapore Med. J.*, 2006, 47, 774-779.
- 25) Rosen D, Some infants with Down syndrome spontaneously outgrow their obstructive sleep apnea. *Clin. Pediatr.*, 2010, 49, 1068-1071.
- 26) Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down Syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1999, 41, 153-158.
- 27) Capone GT, Goyal P, Grados M, Smith B, Kammann H, Risperidone use in children with Down Syndrome, severe intellectual disability, and comorbid Autistic Spectrum disorders: A naturalistic study. *J. Dev Behav Pediatr*, 2008, 29, 106-116.
- 28) Gath A, Gumley D, Behaviour problems in retarded children with special reference to Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry*, 1986, 149, 156-161.
- 29) Määttä T, Tervo-Määttä T, Taanila A, et al, Mental health, behavior and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Downs Syndr. Res. Pract.*, 2006, 11, 37-43.
- 30) Ekstein S, Glick B, Weil M, Kay B, Berger I, Down syndrome and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J. Child Neurol.*, 2011, 26, 1290-1295.
- 31) Cuilleret M., Trisomie et handicaps génétiques associés. Masson.
- 32) Rigoldi C., Galli M., Mainardi L., Crivellini M., Albertine G., Postural control in children, teenagers and adults with Down syndrome. *Research in development disabilities* 32 (2011), 170-175.
- 33) Latash M., Wood L., Ulrich D., What is currently known about hypotonia, motor skill development, and physical activity in Down syndrome education online, 11/2 in www.down-syndrome.org
- 34) Paudel N., Leat SJ., Adhikari P., Woodhouse JM., Shrestha JB. Visual defects in nepalese children with Down syndrome. *Clin Exp Optom* 2010 Mar, 93 (2) :83-90.
- 35) Al-Bagdady M., Murphy P., Woodhouse M., Development and distribution of refractive error in children with Down's syndrome. *J Ophtalmol* 2011 ; 95 :1091-1097.
- 36) Sacks B, Wood A. Hearing disorders in children with Down syndrome. *Down Syndrome News and Update*. 2003;3(2);38-41
- 37) Raut P., Sriam B., Yeoh A., HeekY., Lim SB., Daniel ML., High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life. *Ann Acad Med Singapore*, 2011 nov, 40(11), 493- 8.